



The Association Between Febrile Seizures and Iron Deficiency Anemia in Childhood

Çocukluk Çağında Febril Konvülsiyon ve Demir Eksikliği Anemisi İlişkisi

Febril Konvülsiyon Ve Demir Eksikliği Anemisi / Febrile Seizures And Iron Deficiency Anemia

Olçay Ünver¹, Rabia Gönül Sezer², Ayşe Esin Kibar³, Afşin Ünver⁴, İlke Özahi İpek⁵, Abdülkadir Bozaykut²

¹Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nöroloji, Mersin

²Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul,

³Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji, Mersin, ⁴Özel Göztepe Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul,

⁵Medipol Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Çocukluk çağında en sık görülen konvülsiyon tipi olan febril konvülsiyonun etiyolojisi ve risk faktörleri içinde son yıllarda demir eksikliği anemisi üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisiyle febril konvülsiyon arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. **Geçer ve Yöntem:** Kasım 2003- Ağustos 2004 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Hastalıkları polikliniği ve acil servise başvuran yaşları 6 ay ile 5 yaş arasında 139 çocuk çalışmaya dahil edildi. Hastalarda demir eksikliği anemisi ve febril konvülsiyon tanıları Amerikan Pediatri Akademisi kriterlerine göre belirlendi. Çalışma grubu, bir veya birden fazla febril konvülsiyon geçirmiş, antiepileptik tedavi almayan 93 çocuktan oluştu. Kontrol grubu ateşli hastalığı olan konvülsiyon geçirmemiş (n=21) ve sağlıklı çocuklardan (n=25) oluşturuldu. **Bulgular:** Çalışma grubu ve kontrol grupları arasında Hb, MCV ve ferritin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Febril konvülsiyon grubunda sağlıklı çocuk ve ateşli kontrol grubuna göre serum demir düzeyi anlamlı düşük bulundu. **Tartışma:** Çalışmamızda febril konvülsiyonlu çocuklarda demir eksikliği anemisi oluşmadan serum demir düzeyinde düşüklük saptanması, febril konvülsiyonda demir eksikliğinin kolaylaştırıcı belki de tetikleyici faktör olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu bulguyu aydınlatmak için daha fazla standardize edilmiş kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler

Febril Konvülsiyon; Demir Eksikliği; Çocuk

Abstract

Aim: Febrile seizures are the most common seizure type in childhood. In recent years febrile seizures are linked with iron deficiency anemia. The aim of this study is to evaluate the association between febrile seizures and iron deficiency and iron deficiency anemia. **Material and Method:** 139 children, aged 6 months to 5 years, admitted to our pediatric outpatient and emergency clinic between November 2003 and August 2004 were enrolled in the study. The diagnosis of iron deficiency anemia and febrile seizures were made according to the criteria of American Academy of Pediatrics. The study group consisted of 93 children with one or more febrile convulsions. None of them was on antiepileptic therapy. The control groups consisted of children with a febrile illness in the absence of convulsions (n=21) and healthy children (n=25). **Results:** There was no statistically significant difference in Hb, MCV and ferritin levels between the study and control groups (p>0,05). The serum iron levels were lower in the children with febrile seizures compared to the children with a febrile illness in the absence of febrile seizures and healthy children. The result is statistically significant (p<0,05). **Discussion:** The present study showed that the percentage of iron deficiency is higher in the children with febrile seizures compared to the control groups even before the anemia develops. The results of this study suggest that iron deficiency may play a role in the etiopathogenesis of febrile seizures. However, further standardized and controlled studies are required to evaluate this finding.

Keywords

Febrile Seizures; Iron Deficiency; Child

DOI: 10.4328/JCAM.1716

Received: 13.03.2013 Accepted: 25.04.2013 Printed: 01.01.2015 J Clin Anal Med 2015;6(1): 57-60

Corresponding Author: Olçay Ünver, Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Halkkent Mah. Fatih Sultan Mehmet Bul. No: 23, 33240, Mersin, Türkiye. T.: +90 3242230701/5430 E-Mail: olcaymd@hotmail.com, dreseresin@yahoo.com

Giriş

Febril konvülsiyon (FK) çocukluk çağıının en sık görülen konvülsiyonudur (% 4-5) [1]. Erkek çocuklarda kızlara oranla daha sık görüldüğü bildirilmesine rağmen fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [2-4].

Literatürde FK ile ilgili yayınlara bakıldığında büyük bir kısmının risk faktörleri, epilepsi gelişimi, tekrarlama riski ve anti-epileptik ilaçlarla yapılan profilaksi konuları üzerine yoğunlaştığı görülmektedir [2-6]. Genetik yatkınlık, maternal sigara kullanımı, gebelikte alkol kullanımı gibi prenatal faktörler, enfeksiyonlar, ateşin seviyesi gibi çok çeşitli nedenler febril konvülsiyon ile ilişkilendirilse de risk faktörleri tam olarak aydınlatılamamıştır [11,12]. Daha çok tetikleyici faktörler, demir eksikliği anemisi (DEA), çinko ve immünglobulin eksikliği, sitokinler ve interferon aksı üzerinde durulmuştur [3,8].

Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk döneminde önemli bir sağlık sorunu olan demir eksikliği anemisinin hem motor hem de mental gerilik başta olmak üzere çeşitli nörolojik problemlere (gelişimsel anomaliler, iskemik inme, venöz tromboz, katılma nöbeti epizodları) yol açtığı bilinmektedir [1,7,9]. Demir, santral sinir sisteminde (SSS) birçok nörotransmitterin metabolizmasında rol alır ve çeşitli enzimlerin yapısına katılır. Demir eksikliğinin uygun şekilde tedavi edilmesi ile daha sonra oluşabilecek nörolojik problemlerin önüne geçmek mümkündür [10,11].

Son yıllarda demir eksikliği anemisinin FK ile birlikteliği üzerinde durulmaktadır. Serum demir düşüklüğünün konvülsiyon eşliğini düşürdüğünü, ayrıca ateşin bu olumsuz etkiyi daha da artırarak konvülsiyonun ortaya kolaylaştırdığı düşünülmektedir [12]. Ülkemizde de demir eksikliği ve FK arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır [13,14].

Çalışmamızda FK, demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Kasım 2003 - Ağustos 2004 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları polikliniği ve acile servise başvuran 6 ay-5 yaş arası çocuklarda yapıldı. Bir veya birden fazla FK geçirmiş, anti-epileptik tedavi almayan 93 çocuk çalışma grubunu oluşturdu. Afebril konvülsiyon, serebral palsy, mental retardasyon gibi nörolojik bozukluğu olan ve SSS enfeksiyonu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalarımıza FK tanısı Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) kriterlerine göre konuldu. Buna göre FK; 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklarda akut intrakraniyal enfeksiyon, menenjit veya uzun süreli beyin hastalığı olmadan ateşle ortaya çıkan konvülsiyon tipi olarak tanımlandı [15-17]. Hastalardan anamnez, fizik muayene, ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkları dışlamak amacıyla biyokimyasal tetkik ve gerekli durumlarda lomber ponksiyon (LP) uygulanarak BOS incelemesi yapıldı. Kulaktan ölçülen otuzsekiz derecenin altındaki ateş seviyelerinde geçirilen konvülsiyonlar afebril konvülsiyon olarak değerlendirildi.

Onbeş dakikadan uzun süren, 24 saat içinde tekrarlayan, fokal özellik gösteren konvülsiyonlar komplike FK olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından benzer ateşli hastalığı olan ancak konvülsiyon geçirmemiş (örneğin üst solunum yolu enfeksiyonu, akut gastroenterit nedeniyle) 21 olgu ve 25

sağlıklı çocuk alındı.

Febril konvülsiyonla polikliniğimize başvuran tüm hastalara acil müdahaleleri yapıldı. Detaylı anamnez, fizik ve nörolojik muayene ile yaş, cinsiyet, nörolojik gelişim düzeyi, başvuru esnasındaki ateş, altta yatan hastalık bilgileri kaydedildi. Hastalar çalışma konusunda bilgilendirilerek onamaları alındı.

Febril konvülsiyonun süresi, sıklığı, fokal özellikte olup olmadığı, ilk olup olmadığı belirlendi. Tüm hastalardan Hb, MCV, sabah aç karnına olmak üzere serum demiri ve plazma ferritin için kan örnekleri alındı. Hastalarda DEA tanısı Amerikan Pediatri Akademisi kriterlerine göre belirlendi [18].

Hemoglobin ve MCV değerleri 32 parametrelilik Beckman Coulter marka hemogram cihazlarıyla EDTA'lı kan okutularak elde edildi. Serum demiri, serum demirinin kantitatif belirlenmesi için kullanılan in vitro tanı testi IRN method on the Dimension® clinical chemistry system ile ölçüldü. Plazma ferritini, plazma ferritin kantitatif belirlenmesi için kullanılan IMMULITE 2000 Analyzer ile ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel ve parametrik olmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95' lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamızda febril konvülsiyon geçiren, yaşları 6 ay ile 5 yaş arasında değişen (ortalama yaş: 20.74 ± 15.41 ay), 81'i erkek (% 58.3), 58'i kız (% 41.7) toplam 139 çocuk değerlendirildi. Hastaların ateş ortalamaları 38.8 ± 0.52 °C idi. Febril konvülsiyonların % 89.3' ü basit, % 10.7' si ise komplike tipte idi. Hastaların % 93.5' i ilk FK' larını geçirmişti. Geriye kalan hastaların % 3.3' ü ikinci FK' yı, % 2.2' i üçüncü, % 1' i ise dördüncü FK' yı geçiriyordu. Febril konvülsiyonlu hastalarda ateş sebebi olarak % 65.6 üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), % 15 alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), % 14 akut gastroenterit (AGE), % 3.2 idrar yolu enfeksiyonu (İYE), % 2.2 roseola infantum tespit edildi. Febril konvülsiyonlu hastaların % 36.6' sında aile öyküsü vardı; geri kalan % 63.4' ünde aile öyküsü yoktu. Ateşli kontrol grubunda hastaların ateş nedenleri % 42.7 ASYE, % 33.2 ÜSYE, % 9.5 AGE, % 9.5 İYE ve % 6 roseola infantum olarak tespit edildi.

Çalışma ve kontrol gruplarında elde edilen hemoglobin, MCV, demir ve ferritin değerleri Tablo 1'de verildi. Çalışma grubu ve kontrol gruplarına göre Hb, MCV ve ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Ancak FK grubunda serum demir düzeyi, sağlıklı çocuk ve ateşli kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$).

Tartışma

Demirin FK etiopatogenezindeki rolü tartışmalıdır. Pisacane [19], 6-24 ay arasındaki çocuklarda yaptığı bir vaka-kontrol çalışmasında demir eksikliği anemisinin FK' lı çocuklarda (% 30) kontrol grubundaki çocuklara (% 14) oranla daha sık görüldüğünü bildirmiş, demir eksikliği anemisinin nöbet oluşumunu ko-

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarına göre hemoglobin, MCV, demir ve ferritin düzeylerinin dağılımı

PARAMETRELER		Febril Konvülsiyon (n=93)		Sağlam Çocuk (n=25)		Ateşli Kontrol (n=21)		p
		n	%	n	%	n	%	
Hemoglobin g/dl	<11	54	58,1	8	32,0	10	47,6	Z ² -5,534
	>11	39	41,9	17	68,0	11	52,4	p:0,063
MCV fl	<70	29	31,2	6	24,0	6	28,6	X ² =0,499
	>70	64	68,8	19	76,0	15	71,4	P:0,779
Demir (Fe) µg/dl	<30	56	60,2	7	28,0	11	52,4	X ² =8,221
	>30	37	39,8	18	72,0	10	47,6	p:0,016*
**Ferritin ng/ml	<30	31	33,3	12	48,0	5	23,8	X ² =3,133
	>30	62	66,7	13	52,0	16	76,2	p:0,209

*p<0,05 istatistiksel anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz: Kruskal Wallis ve Ki-kare testi kullanıldı. X²: ki-kare katsayısı (anlamlılık düzeyi), Z 2: normal değerden standart sapma,

**Demir eksikliği anemisi tanısı için kullanılan plazma ferritin düzeyi çalışmamızda plazma ferritin düzeyi <12 ng/ml olan çocuk sayısı az olduğundan Kobrinisky'nin (11) çalışmasında belirlediği gibi < 30 ng/ml olarak alınmıştır.

laylaştırdığını ileri sürmüştür. Naveed-ur-Rehman ve Billoo [20] da yaptıkları bir vaka-kontrol çalışmasında benzer sonucu bulmuştur. Li ve ark. [21] 3-6 haftalık diyetle demir eksikliği anemisi oluşturdukları sıçanlarda yaptıkları ölçümlerde yalnız serum demir düzeyinin değil, aynı zamanda beyinde özellikle hipotalamus, mezensefal, talamus, hipokampus ve korpus striatumda demir konsantrasyonunun düştüğünü saptamışlardır. Aynı çalışmada Gamma-aminobutirik asit (GABA) konsantrasyonunda değişiklik saptanmazken, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve GABA Transaminaz (GABA-T) düzeylerinde belirgin düşüş olduğunu saptamış ve demir eksikliğinin beyinde GABA metabolizmasında ve GABA kullanımında değişiklikler oluşturduğunu ortaya koymuşlardır. Hartfield ve ark. [22] febril konvülsiyonlu çocuklarda demir eksikliğinin iki kat daha fazla görüldüğünü saptamıştır. Biz de çalışmamızda Hartfield ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer olarak serum demir eksikliğinin FK'lı çocuklarda daha sık görüldüğünü saptadık. Daoud [23], Zareifar [24] ve Vaswani ve ark. [10] ise düşük plazma ferritin düzeyinin FK gelişiminde risk faktörü olduğunu göstermiştir. Ancak tam aksini söyleyen çalışmalar da mevcuttur. Kobrinisky demir eksikliğinin FK eşliğini yükselttiğini ve böylelikle FK gelişimine karşı koruyucu olduğunu ileri sürmüştür [11]. Bidabadi ve ark. [25] ise bir vaka kontrol çalışmasıyla demir eksikliği anemisinin FK'lı çocuklarda kontrol grubuna göre daha az görüldüğünü bildirmiştir.

Ülkemizde DEA ve FK arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır [13,14]. Bu çalışmalarda FK'lı çocuklarda % 35-48 arasında değişen oranlarda DEA rapor edilmiştir. Çalışmamızda da sağlam çocuk grubunda daha belirgin olmakla birlikte DEA oranlarının (%23,8-33,3) Pisacane'nin [19] çalışmasıyla karşılaştırıldığında (%14-30) yüksek olması, hasta grubumuzun önemli bir bölümünün sosyo-ekonomik düzeyinin orta ve ortanın altında olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda, FK'lı çocuklar ve kontrol gruplarına göre Hb, MCV düzeyleri düşük olmasına karşın, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuç örnek sayısının azlığı ile açıklanabilir. Ancak FK'lı çocuklarda Hb düzeyindeki düşüklüğün anlamlı farklılığa yakın olduğu gözden kaçırılmamalıdır. Plazma ferritin düzeyi ise beklenen aksine sağlıklı çocuk grubunda, ateşli kontrol ve FK'lı çocuklar grubuna göre daha düşüktü ancak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ferritin vücut demir depolarının iyi bir göstergesidir. Demir eksikliğinin birinci döneminde

demir depolarında azalma sonucunda ferritinde düşme saptanır. Ancak ferritin, nonspesifik febril hastalıklarda sitokinlerin yönlendirdiği (interlökin 1 vb.) akut faz reaksiyonlarına bağlı olarak yükselebilir. Interlökin 1'in ferritin transkripsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle ferritin düzeyleri demir eksikliği anemisi olmasına rağmen normal bulunabilir [22]. Çalışmamızda ferritin düzeyinin, demir eksikliğinin daha fazla görüldüğü FK'lı grupta daha yüksek olması bu şekilde açıklanabilir. Sonuç olarak, çalışmamızda serum demiri FK'lı çocuklarda kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptandı. Buna göre, enfeksiyonu olan çocuklarda ferritin demir durumunu belirlemek için yetersiz kaldığı ve serum demir eksikliğinin anemi gelişmeden önce de FK'ya eğilim yaratabileceği sonucuna varıldı. Ancak bu bulguyu aydınlatmak için daha fazla standardize edilmiş kontrollü çalışmaya gereksinim vardır.

Çalışmanın sınırlamaları

Kontrol grubu sayısının az ve farklı gruplardan oluşması çalışmanın en önemli sınırlayıcı özelliğidir. Ayrıca ferritinin akut faz reaktanı olması ve serum demirinin de DEA tanısında tek başına yeterli olmaması diğer bir kısıtlamadır. Sağlam görünümlü ancak DEA saptanan çocuklarda febril konvülsiyon sıklığını içeren daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim görülmektedir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Yakut A. Febril konvülsiyon. T Klin J Ped 2003;1:119-27.
2. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. Pediatrics 1978;61:720-7.
3. Tsuboi T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in Japan. Neurology 1984;34:175-81.
4. Özaydin E, Yaşar MZ, Güven A, Değerliyurt A, Vidinlisan S, Köse G. Febril konvülsiyonlu 1385 vakanın klinik özellikleri ve risk faktörleri. Türkiye Çocuk Hast Derg 2011;5(1):11-8.
5. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth I. Prevalence and recurrence in the first five years of age. Br Med J (Clin Res Ed) 1985;290:1307-10.
6. Offringa M, Hazebroek-Kampschreur AA, Derksen-Lubsen G. Prevalence of febrile seizures in Dutch School children. Paediatric Perinatal Epidemiology 1991;5(2):181-8.
7. Casano PA, Koepsel TD, Farwel JD. Risk of febrile seizures in childhood in relation to prenatal maternal cigarette smoking and alcohol intake. Am J Epidemiol 1990;132(3):462-73.
8. Wallace S J. Factors predisposing to a complicated initial febrile convulsion. Arch Dis Child 1975;50(12):943-7.
9. Addy DP. Febrile Convulsions. In Paediatric perspectives on epilepsy John Wiley and sons Ltd. London; 1985.p.73-7.
10. Vaswani RK, Dharaskar PG, Kulkarni S, Ghosh K. Iron deficiency as a risk factor for first febrile seizure. Indian Pediatr 2010;47(5):437-9.
11. Kobrinisky NL, Yafer JY, Cheang MS. Does iron deficiency raise the seizure threshold. J Child Neurol 1995;10(2):105-9.
12. Tanabe T, Suzuki S, Hara K. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase after febrile seizures. Epilepsia 2001;42(4): 504-7.
13. Çelik T. Febril konvülsiyon ile başvuran hastaların sunumu. Ege Tıp Dergisi 2011;50(3):175-7.
14. Temel F, Öktem S, Çiçek N ve ark. 1995-2000 yılları arasında kliniğimizde yatarak izlenen febril konvülsiyonların değerlendirilmesi. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2000;11:880-2.
15. Niall J O'Donohoe. Febrile Convulsions. In Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence, John Libbey Eurotext Ltd 1985.p.34-7.
16. Topçu M. Febril konvülsiyonlar, katkı. Pediatrid Dergisi 1994;6(4):458-63.
17. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement. Practice parameter. Long term treatment of the child with simple febrile seizures. Pediatrics 1999;103:1307-9.

18. Yip R, Johnson C, Dallman PR. Age related changes in laboratory values used in diagnosis of anemia and iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 1984;39(3):427-36.
19. Pisacane A, Sansor R, Impagliazzo N. Iron deficiency and febrile convulsion. Case control study in children under 2 years. *BMJ* 1996;313(7053):343.
20. Naveed-ur-Rehman, Billoo AG. Association between iron deficiency anemia and febrile seizures. *J Coll Phys Surg Pak* 2005;15(6):338-40.
21. Li D. Effects of iron deficiency on iron distribution and gamma-aminobutyric (GABA) metabolism in young rat brain tissues. *Hokkaido J Med Sci* 1998;73(3):215-25.
22. Hartfield DS, Tan J, Yaner JY, Rosyonuk RJ, Spady D, Haines C et al. The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48(4):420-6.
23. Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish f. Iron status; a possible risk factor for the first febrile seizures. *Epilepsia* 2002;43(7):740-43.
24. Zareifar S, Hosseinzadeh HR, Cohan Nader. Association between iron status and febrile seizures in children. *Seizure* 2012;21(8):603-5.
25. Bidabadi E, Mashoouf M. Association between iron deficiency anemia and first febrile convulsion: A case-control study. *Seizure* 2009;18(5):347-51.